

## КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Н.И. Стуклов<sup>1</sup>, А.В. Чистякова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Семенова<sup>1</sup>, А.И. Загребнева<sup>2,3</sup>, Н.П. Шахновская<sup>2</sup>, В.В. Варясин<sup>2</sup>, М.Е. Жукова<sup>2</sup>, И.В. Черкашина<sup>2</sup>, О.В. Ушакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198 Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения», 123182 Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 11799 Москва

*Криоглобулинемия — биохимическое нарушение, сопровождающее многие инфекционные, системные и лимфопролиферативные заболевания. Криоглобулины — белки, способные к обратимой преципитации или образованию геля при температуре ниже 37°C. Существует 3 типа криоглобулинов в зависимости от типа иммуноглобулинов, входящих в их состав, и соответственно 3 типа криоглобулинемий, сопровождающих различные заболевания. Клинические проявления подобного биохимического нарушения отмечаются не всегда; характерны различные сочетания симптомов заболевания. Приведено клиническое наблюдение нетипичного остро протекавшего криоглобулинемического васкулита у больного с множественной миеломой и вирусным гепатитом В. Описаны методы диагностики этого состояния и основные подходы к терапии.*

*Ключевые слова:* криоглобулинемия; миеломная болезнь; вирусный гепатит В; лечение криоглобулинемического синдрома.

### CRYOGLOBULINEMIA IN CASE OF MULTIPLE MYELOMA ASSOCIATED WITH VIRAL HEPATITIS B

N.I. Stuklov<sup>1</sup>, A. Chistyakova<sup>1,2</sup>, E.N. Semenova<sup>1</sup>, A.I. Zagrebneva<sup>2,3</sup>, N.P. Shakhnovskaya<sup>2</sup>, V.V. Varyasin<sup>2</sup>, M.E. Zhukova<sup>2</sup>, I.V. Cherkashina<sup>2</sup>, O.V. Ushakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of People's Friendship; <sup>2</sup>City Clinical Hospital No 52; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russia

*Cryoglobulinemia is a biochemical disorder accompanying many infectious, systemic, and lymphoproliferative conditions. Cryoglobulins are proteins capable of reversible precipitation or gel formation at temperatures below 37°C. There are 3 types of cryoglobulins depending on the type of immunoglobulins in their composition; hence, three types of cryoglobulinemia occurring in different diseases. Clinical manifestations of cryoglobulinemia are sometimes inapparent, various combinations of the symptoms of the disease frequently occur. An example of atypical acute cryoglobulinemic vasculitis in a patient with multiple myeloma and viral hepatitis B is presented. Methods of diagnostics of this disease and its treatment are described.*

*Key words:* cryoglobulinemia, myeloma disease, viral hepatitis B, treatment of cryoglobulinemic syndrome.

Криоглобулинемия как биохимическое нарушение была впервые описана в 1929 г. М. Heidelberger и F. Kendall, а в сочетании с клиническими проявлениями — четырьмя годами позже М. Wintrobe и М. Buell [1] у 56-летней женщины с множественной миеломой (ММ), проявляющейся прогрессирующим феноменом Рейно, рецидивирующей пурпурой, гепатоспленомегалией и тромбозом вен сетчатки. Диагноз криоглобулинемии предполагает наличие в сыворотке крови криоглобулинов (КГ) — белков, обладающих способностью к обратимой преципитации или образованию геля при температуре ниже 37°C.

Основываясь на классе и свойствах иммуноглобулинов (Ig), входящих в состав КГ, выделяют 3 типа криоглобулинемии [2].

Криоглобулинемия типа I подразумевает наличие только моноклональных Ig, чаще IgM, реже IgG, IgA или легких цепей. Такие КГ чаще всего обнаруживают у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как ММ, макроглобулинемия Вальденстрема, В-клеточные зрелоклеточные лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз. Также криоглобулинемия I ти-

па может быть обнаружена при доброкачественной гаммапатии. На долю криоглобулинемии типа I приходится около 10—15% всех случаев заболевания [3].

Криоглобулинемии типов II и III являются смешанными криоглобулинемиями (СК), состоят из Ig разных изотипов, один из которых способен связывать Fc-фрагмент другого (всегда поликлонального) Ig и поэтому является по сути ревматоидным фактором (РФ). РФ может быть моноклональным (криоглобулинемия типа II) или поликлональным (криоглобулинемия типа III) и чаще представлен IgM, реже IgG или IgA [4]. СК встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани, при онкологических, инфекционных (вирусных, бактериальных, паразитарных) заболеваниях и определяются в 85—90% всех случаев [2]. При СК важным звеном патогенеза является иммуннокомплексное воспаление сосудистой стенки, что клинически проявляется в виде системного криоглобулинемического васкулита (КВ). КВ гистологически чаще соответствует лейкокластическому варианту васкулита, преимущественно поражает мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы)

с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [5—10].

При КВ происходит отложение циркулирующих иммунных комплексов, содержащих КГ, и компонента в сосудах с вероятным участием как реологических, так и местных факторов [2, 9, 11, 12]. В основе патогенеза КВ лежит полиолигомоноклональная активация В-лимфоцитов, которая приводит к гиперпродукции аутоантител с последующим образованием иммунных комплексов со свойствами КГ и отложением их в эндотелии сосудов [7, 13—16]. Лейкокластический васкулит является отличительным гистопатологическим признаком СК (криоглобулинемии типов II и III) [9]. Установлено, что криоглобулинемия типа II по сравнению с криоглобулинемией типа III характеризуется большей частотой развития клинических проявлений, включая поражение почек, и имеет худший прогноз. В процесс могут вовлекаться сосуды мелкого и среднего диаметра с развитием мультиорганного поражения [9]. Наиболее часто КВ — это кожный васкулит (80—100%), поражение суставов (до 75%), в том числе в составе классической триады Мельцера (кожная пурпура, слабость, артралгии), периферической нервной системы (20—25%), синдром Рейно (20—25%). Более редко в патологический процесс вовлекаются сосуды желудочно-кишечного тракта, головного мозга и сердца [17].

Проявления криоглобулинемии типа I, в том числе при ММ, как правило, связаны с количеством и классом патологического Ig, который не обладает активностью РФ, не способен активировать комплемент, а следовательно, клинические проявления моноклональной криоглобулинемии не связаны с иммунокомплексным воспалением сосудистой стенки, как при СК. Ведущим в клинике является гипервискозный синдром. Чаще такими свойствами обладают моноклональные IgG или IgM, в редких случаях — IgA; при этом клинические симптомы часто отсутствуют даже при большом содержании в сыворотке Ig [18]. Согласно опубликованным данным, криоглобулинемия определяется у 10—20% больных с ММ, а клинически проявляется лишь у 2—5% больных [1, 19].

Пациенты с криоглобулинемией обычно имеют длительный анамнез; заболевание протекает, как правило, с периодическими обострениями и длительными спонтанными ремиссиями. Очень специфична зависимость клинических проявлений от влияния холода и тяжелой физической нагрузки, характерно длительное течение (годы и десятилетия) и медленное прогрессирование, поэтому в диагностике криоглобулинемии важное значение имеют подробно собранный анамнез, наличие хронического инфекционного заболевания, коллагеноза, опухолевого процесса [4, 6, 9, 11, 17, 20, 21].

До 1980 г. криоглобулинемию преимущественно обнаруживали у больных с ММ, В-клеточными зрелоклеточными лимфомами и, реже, при других заболеваниях [2, 11]. ММ представляет собой опухоль, возникающую на уровне ранних костно-мозговых предшественников В-лимфоцитов, которые сохраняют способность пролиферировать, созревать до конечного этапа — плазматических клеток, секретирующих патологический моноклональный Ig или его часть (парапротеин, P<sub>Ig</sub>). Плаз-

матические клетки первично накапливаются в костном мозге, поражают его; по мере прогрессирования заболевания в процесс вовлекаются другие органы и ткани. Для установления диагноза ММ требуются все перечисленные критерии [22]:

- содержание плазматических клеток в миелограмме более 10% и/или наличие плазмоцитомы, доказанной биопсией;
- наличие в сыворотке P<sub>Ig</sub> и/или белка Бенс-Джонса в моче; если P<sub>Ig</sub> не определяется (несекретирующая миелома), то в миелограмме должно быть более 30% плазматических клеток или имеется плазмоцитома, доказанная биопсией;
- обусловленное ММ поражение органов и тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей).

Стадии ММ и подход к лечению зависят от степени нарушения кроветворения, поражения костей и других органов, вырабатываемого парапротеина, возраста больных.

Со временем, с повышением чувствительности лабораторных методов криоглобулинемию стали выявлять и при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, болезнях печени и, в небольших концентрациях, у здоровых лиц [20]. Согласно данным литературы, криоглобулинемия выявляется с частотой до 80% при системной красной волчанке; при этом отмечено, что содержание КГ в сыворотке крови коррелирует с активностью процесса [23].

В 1990 г. была впервые отмечена ассоциация СК и хронического гепатита С [24]. Установлено, что у 40—53% больных вирусным гепатитом С в сыворотке крови имеются КГ [13]. Распространенность различных клинических форм КВ среди больных хроническим гепатитом С, по данным литературы, варьирует от 5 до 40—50% [5—9, 12]. При вирусном гепатите В частота выявления КГ выше и составляет, по данным разных авторов, от 20,6 до 74% [5, 25—27], при ВИЧ-инфекции — 6% [28], однако, учитывая распространенность вирусных гепатитов в мире, которая, по оценкам экспертов ВОЗ, составляет до 3,5% [29—34], можно утверждать, что вирусные гепатиты являются в настоящее время основной причиной развития КВ [6, 21, 25, 35]. У таких больных, как правило, выявляют СК.

Таким образом, в большинстве случаев врачи имеют дело с криоглобулинемическим синдромом, который является системным проявлением других заболеваний, а при отсутствии выявленной причины речь может идти об эссенциальной криоглобулинемии. Такие случаи редки, описаны мало, требуют длительного обследования для исключения всех возможных причин образования КГ, протекают длительное время субклинически, без выраженной прогрессии.

Лабораторная диагностика криоглобулинемии наиболее часто проводится полуколичественным визуальным методом [36]. Результатом анализа служит выделение криопреципитата и вычисление его отношения к общему объему сыворотки в процентах (так называемый уровень криокрита). Полученный криопреципитат можно использовать для определения типа криоглобулинемии, клональности Ig с помощью различных иммунодиагностических методов, таких как иммуноэлек-

трофорез, иммунофиксация или иммуноблоттинг [17].

Лечение идиопатической криоглобулинемии является патогенетическим, но до настоящего времени не стандартизовано и служит предметом дискуссии. Сложный механизм развития КВ, недостаточно очерченные параметры активности заболевания и неопределенность прогноза создают основные трудности. Как правило, лечение направлено на подавление синтеза патологических Ig и включает в себя элиминацию КГ путем плазмафереза, назначение цитостатиков (циклофосфамида), глюкокортикостероидов, препаратов интерферона, использование моноклональных антител к CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитам — препарата ритуксимаб [14–16, 21, 37, 38].

Ранее, до выявления вирусного гепатита С, в качестве основного этиологического фактора развития криоглобулинемического синдрома, основными методами лечения являлись иммуносупрессия (глюкокортикостероиды, цитостатики) и/или плазмаферез. В настоящее время показано, что глюкокортикостероиды эффективны в отношении купирования пурпуры и артралгий, снижают уровень криокрита и позволяют контролировать течение основного заболевания [40]. Для лечения пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, в качестве второй линии терапии применяют препараты интерферона [41] в связи с его антипролиферативным воздействием на моноклональные В-лимфоциты, ответственные за продукцию КГ [42].

Плазмаферез — необходимый элемент при лечении КВ высокой степени активности. Этот метод приводит к быстрой редукции уровня циркулирующих иммунных комплексов и медиаторов воспаления, качественно модифицирует иммунные комплексы и влияет на их растворимость, восстанавливает функцию ретикулоэндотелиальной системы [43]. Наиболее распространенная схема предусматривает замещение до 3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2—3 нед [21].

Эффективность ритуксимаба при лечении СК связана с элиминацией В-лимфоцитов, что уменьшает гиперпродукцию аутоантител — предшественников КГ [7, 13—16].

Вопрос терапии КВ, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита С, остается сложным. На сегодняшний день доказано, что глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты, используемые при лечении криоглобулинемии, отрицательно влияют на течение и прогноз хронического гепатита С, уменьшая эффективность противовирусной терапии (ПВТ); отмечены даже случаи усугубления течения болезни на их фоне [21]. Прежде всего применение иммуносупрессантов приводит к активации вирусной репликации, повышению уровня трансаминаз, что ограничивает широкое применение этих препаратов у больных хроническим гепатитом С с КВ [44]. В настоящее время в таких случаях в качестве терапии первой линии у больных с криоглобулинемиями, ассоциированными с инфицированием вирусом гепатита С, используют препараты интерферона  $\alpha$  [45]. Стандартную ПВТ интерфероном  $\alpha$  и рибавирином назначают при легком течении болезни (триада Мельтцера, нетяжелые кожные проявления), и она является эффективной, так как на фоне ПВТ почти у 80%

пациентов развивается ремиссия. У некоторых больных, однако, могут иметь место тяжелые побочные эффекты, связанные с усугублением проявлений аутоиммунного характера [46]. При тяжелом течении хронического гепатита С с такими системными проявлениями, как образование кожных язв, активная форма гломерулонефрита и резистентная к лечению периферическая невропатия, когда назначение ПВТ нецелесообразно и опасно для пациента, по мнению некоторых авторов, может использоваться ритуксимаб [44], однако имеются данные о реактивации вирусных гепатитов В и С у некоторых пациентов с неходжкинскими лимфомами, получающих терапию ритуксимабом, даже при отрицательных маркерах гепатитов anti-HCV и HBsAg [47].

Приводим клиническое наблюдение.

Больной А., 73 года, 18.07.12 доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ГКБ № 52 Москвы с жалобами на боль в области подошв, голеностопных, коленных суставов, петехиальные высыпания на коже стоп, голеней, кистей, боль в области грудной клетки.

Заболел остро 02.07.12, когда после физической нагрузки (езда на велосипеде) появились жгучая боль в ступнях и геморрагические высыпания. В связи с указанными жалобами больной был госпитализирован в стационар по месту жительства (с 02.07 по 13.07.12).

При проведенном в стационаре обследовании получены следующие результаты. Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок диффузно усилен и обогащен, деформирован по сетчатому типу. Корни усилены, тяжисты. Сердце обычной конфигурации. Двусторонний коксартроз. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек: диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Эзофагогастроуденоскопия: поверхностный гастрит. Электрокардиография: синусовый ритм, без острой очаговой патологии. Эхокардиография: локальная сократимость левого желудочка не нарушена. Полости не расширены. Незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка. Лабораторно: Hb 143 г/л, л. (13—14)  $\cdot 10^9$ /л, тр. 141  $\cdot 10^9$ /л; СОЭ 50 мм/ч, протеинурия 0,5 г/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 26,8 с, протромбиновое время 20,1 с (в контроле 20,2 с); протромбиновый индекс 100%, международное нормализованное отношение 0,99, тромбиновое время 19,9 с; фибриноген 3,2 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы 5,5 мг%. Также получены результаты вирусологического исследования на маркеры гепатита В (положительный маркер HBsAg) при нормальных биохимических показателях.

После получения клинических, лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: геморрагический васкулит, кожно-суставная форма. В связи с гиперпротеинемией (95 г/л), протеинурией, высокими показателями СОЭ была заподозрена ММ, проведена рентгенография костей черепа, таза: в проекции левой теменной кости определяется очаг деструкции размером 1,5 $\times$ 1,5 см с неровными нечеткими контурами. Начата терапия преднизолоном из расчета 1 мг/кг в сутки *per os*, нестероидными противовоспалительными препаратами. Больной был выписан из стационара по месту жительства



с уменьшением болевого и геморрагического синдрома; рекомендованы снижение дозы глюкокортикостероидов и консультация гематолога. На следующий день после выписки вновь стал нарастать суставной болевой синдром.

В связи с ухудшением состояния 18.07.12 больной был госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ № 52. При поступлении состояние средней степени тяжести, артериальное давление 180/100 мм рт. ст., сливные геморрагические высыпания на кожных покровах кистей и стоп, над коленными суставами.

Ретроспективный анализ данных анамнеза, клинической картины, а также показателей лабораторных и инструментальных исследований позволил исключить геморрагический васкулит. Предварительный диагноз был сформулирован как миеломная болезнь; проводилось обследование по программе системных заболеваний соединительной ткани, онкологического поиска, исследование на наличие вирусных инфекций. Лабораторные показатели приведены в таблице. На момент поступления больной принимал преднизолон по 50 мг/сут *per os*; продолжено лечение, назначена ангиопротективная, анальгетическая, гипотензивная терапия. Пациент проконсультирован гематологом, для верификации диагноза ММ анализы крови и мочи были направлены на иммунохимическое исследование.

На фоне проводимой терапии состояние больного оставалось стабильным.

С учетом незначительного повышения уровня общего белка (87 г/л), показателей СОЭ не более 24 мм/ч на момент второй госпитализации, отсутствия анемии, множественных остеодеструкций и оссалгического синдрома связь тяжести состояния больного и возможного парапротеинемического гемобластоза — ММ — считалась маловероятной. На фоне отрицательной динамики с нарастанием багрово-синюшной окраски кожи нижних конечностей, жалоб на усиление болевого синдрома с ощущением жара в нижних конечностях, 23.07.12 продолжено обследование с целью исключения ММ: произведена стерильная пункция (миелограмма оказалась неинформативной, в пунктате — периферическая кровь), при рентгенографии позвоночника выявлены уменьшение плотности и небольшая клиновидная деформация тела позвонка L<sub>III</sub>.

В связи с подозрением на сосудистую недостаточность нижних конечностей проведена ультразвуковая доплерография: гемодинамически значимого сужения сосудов не выявлено. При дальнейшем обследовании вновь был выявлен маркер вирусного гепатита В (HBsAg), маркеры вирусного гепатита С, ВИЧ, сифилиса отрицательные, на основании чего установлен диагноз носительства HBsAg.

На следующий день в связи с появлением и резким нарастанием явлений печеночно-почечной недостаточности (см. таблицу) больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где повторно проведена ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей; выявлены признаки облитерирующего эндартериита с окклюзией передних большеберцовых артерий, отсутствием коллатерального кровотока. В тот же день консультация хирурга: терминальная ишемия дис-

тальных отделов нижних конечностей, сухая гангрена пальцев стоп.

В 17 ч того же дня получен результат иммунохимического исследования крови и мочи, в котором выявлена секреция парапротеина G $\lambda$  (33,6% от общего белка сыворотки крови, или 29,9 г/л), белка Бенс-Джонса  $\lambda$  (3% от общего белка сыворотки крови, или 2,7 г/л), в моче белок Бенс-Джонса (2,49 г/л в сутки), КГ +++++. На основании наличия очага деструкции теменной кости, уменьшения плотности, клиновидной деформации тела позвонка L<sub>III</sub>, наличия парапротеинемии, парапротеинурии был установлен диагноз ММ (без его морфологического подтверждения). С учетом незначительного количества парапротеина, отсутствия генерализованного остеодеструктивного процесса и плазматических клеток в пунктате костного мозга и тяжести состояния больного специфической химиотерапии не назначено и было принято решение воздержаться от трепанобиопсии.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления полиорганной недостаточности, энцефалопатии, по поводу чего проводилась активная дезинтоксикационная, ангиопротективная, антикоагулянтная терапия, продолжалась терапия преднизолоном, антигипертензивная терапия. В проведении плазмафереза больному было отказано в связи с наличием вирусного гепатита В.

По решению консилиума врачей в связи с развитием терминальной ишемии дистальных отделов конечностей с симметричной сухой гангреной пальцев стоп, что связывалось с облитерирующим эндартериитом, по жизненным показаниям 25.07.12 выполнена ампутация правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра. При гистологическом исследовании операционного материала отмечены распространенные до уровня колена расстройства кровообращения в мягких тканях (мышцы, кожа) стопы и голени с многочисленными венозными тромбами, содержащими кристаллические включения. Морфологических данных, характерных для облитерирующего эндартериита, не обнаружено. Послеоперационный период протекал крайне тяжело. Через сутки после операции констатирована смерть больного.

При патолого-анатомическом исследовании изменения в левой нижней конечности были аналогичны таковым в ампутированной правой нижней конечности. Было доказано наличие ММ, диффузно-очаговой формы, G $\lambda$ , V $\lambda$ ; диагноз подтвержден микроскопическим исследованием костного мозга тел позвонков (рис. 1, см. вклейку).

На основании клинических данных и данных гистологического исследования печени также установлен диагноз хронического вирусного гепатита В с минимальной активностью (индекс по Кноделю 0+1+1+1=3; рис. 2, см. вклейку).

Основной находкой явились распространенные нарушения кровообращения в дистальных отделах нижних конечностей с симметричной гангреной пальцев стоп, массивные кровоизлияния и некроз скелетной мускулатуры, кожи стоп и голени (рис. 4—8), что было обусловлено развитием криоглобулинемии с тромбозом капилляров, венул и вен (рис. 3, а, б и рис. 4, см. вклейку), причем при гистологическом исследовании сосудов нижних конечностей полностью отсутствовали явления

**Динамика лабораторных показателей больного А.**

Показатель	18.07.12	19.07.12	20.07.12	23.07.12	25.07.12
Гемоглобин, г/л	147	143	155	116	75
Эритроциты, · 10 <sup>12</sup> /л	4,4	4,7	5,2	3,79	2,49
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	13,3	12,36	14,91	22,4	19,3
Палочкоядерные, %	—	4	6,5	10	10
Сегментоядерные, %	—	82	73,5	79	86
Моноциты, %	—	2	6	5	0
Лимфоциты, %	—	12	14	6	4
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	162	181	194	95	73
СОЭ, мм/ч	—	24	14	—	—
Общий белок, г/л	—	87,1	87,7	77,0	56,7
Мочевина, ммоль/л	—	11,1	11,94	25,6	38,22
Креатинин, мкмоль/л	—	110,9	95	226,1	366,0
Глюкоза, ммоль/л	—	10,13	4,93	8,93	—
Билирубин общий, мкмоль/л	—	11,9	19,5	18,5	12,5
Аланинаминотрансфераза, ед/л	—	34,6	42,8	411,3	582,5
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	—	20,1	65,1	1093,9	574,7
Креатинфосфокиназа, ед/л	—	—	1196	—	—
Креатинфосфокиназа-МВ, ед/л	—	—	102	—	—
Лактатдегидрогеназа, ед/л	—	—	—	—	4000
Антинуклеарный фактор IgG, ед. опт. пл.	—	—	0,1 (норма)	—	—
Антитела к нативной ДНК (IgG), МЕ/мл	—	—	3,1 (норма)	—	—
Антитела к протеиназе-3 (с-ANCA IgG), МЕ/мл	—	—	1,5 (норма)	—	—
Антитела к миелопероксидазе (р-ANCA IgG), МЕ/мл	—	—	2,4 (норма)	—	—
С-реактивный белок, мг/л	—	—	2,3 (норма)	—	—
РФ, МЕ/мл	—	—	17 (норма)	—	—
АСО, МЕ/мл	—	—	19 (норма)	—	—

васкулита (см. рис. 3, а, б и 4). При микроскопическом исследовании мышц удаленной нижней конечности отмечено наличие обширных кровоизлияний, что могло явиться причиной резкого снижения концентрации гемоглобина в сыворотке крови (со 116 до 75 г/л) в последние сутки жизни больного (см. рис. 5).

Таким образом, было отмечено развитие СК у больного с ММ и хроническим вирусным гепатитом В.

При сопоставлении данных литературы, клинических особенностей и заключения патолого-анатомического исследования необходимо выделить несколько важнейших факторов, повлиявших на исход заболевания. Следует отметить, что лидирующим заболеванием, непосредственно являющимся причиной смерти больного, явилась криоглобулинемия. Острое, быстро прогрессирующее течение, отсутствие специфических именно для наличия криоглобулинемии клинических симптомов, характерного анамнеза и, самое главное, развитие заболевания на фоне полностью нормального самочувствия без известных сопутствующих заболеваний не позволили врачам распознать криоглобулинемию. Сложность описанного клинического случая заключается не только в нетипичном течении заболевания, но и в необходимости проведения широкого диагностического поиска, результатами

которого явились также незначительные с точки зрения доказательной медицины признаки. Так, диагноз ММ установлен только на основании наличия парапротеина G $\lambda$  (29,9 г/л), белка Бенс-Джонса  $\lambda$  в сыворотке крови (2,7 г/л) и в моче (2,49 г/л в сутки), единичного очага остеодеструкции, что на фоне нормальных показателей гемоглобина, креатинина, выявленных в период обследования больного, соответствует I стадии заболевания и не требует лечения, тем более что отсутствовала морфологическая идентификация опухоли. Что касается вирусного гепатита В, то при прижизненном обследовании дважды в течение месяца было обнаружено наличие HBsAg. Отсутствие данных анамнеза и каких-либо изменений в анализах крови, нормальные «печеночные» показатели послужили основанием для установления диагноза носительства HBsAg, что, согласно современным требованиям, не всегда требует начала ПВТ [48—50].

На наш взгляд, именно идиопатическая криоглобулинемия (без выявленной причины) и вторичная криоглобулинемия, которая является лидирующей во влиянии на тяжесть состояния больного, могут определяться как основной диагноз. Классические вялотекущие формы с характерными анамнезом и клиническим течением должны называться криоглобулинемическим синдро-

мом, так как по сути являются осложнением основного заболевания.

При остром тяжелом течении криоглобулинемии необходимо, с одной стороны, проводить обширный клинический поиск, а с другой — начинать незамедлительное симптоматическое лечение в максимальном объеме,

включая проведение плазмафереза и назначение гормональных, а при неэффективности — цитостатических препаратов. Только такие комплексные меры помогут в дальнейшем избежать тяжелых осложнений и летального исхода при нетипичном остром течении криоглобулинемии.

#### Сведения об авторах:

##### *Российский университет дружбы народов*

*Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики*

Стуклов Николай Игоревич — д-р мед. наук, проф. кафедры; e-mail: stuklovn@gmail.com;

Чистякова Анастасия Валерьевна — учебный мастер кафедры; врач-гематолог ГКБ № 52; e-mail: 4istyakovaa@gmail.com

Семенова Елена Николаевна — учебный мастер кафедры.

##### *Городская клиническая больница № 52*

Загребнева Алена Игоревна — канд. мед. наук, зав. отделением ревматологии.

Шахновская Нона Петровна — зав. гематологическим отделением.

Варясин Валерий Викторович — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением.

Жукова Мария Евгеньевна — врач-патологоанатом.

Черкашина Ирина Васильевна — врач-гематолог.

Ушакова Ольга Владимировна, врач-гематолог.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Wintrobe M.M., Buell M.V.** Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 1933; 52: 156.
2. **Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F.** et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Review. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974; 57: 77—87.
3. **Пальшина С.Г., Васильев В.И.** Криоглобулинемический васкулит. Научно-практическая ревматология. 2010; 4: 59—66.
4. **Васильев В.И.** и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. Научно-практическая ревматология. 2010; 1: 81.
5. **Lunel F.** et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology.* 1994; 106 (5): 129—300.
6. **Spiegel V.M.** et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005; 41: 790—800.
7. **Семенова Е.Н.** Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач. 2001: 96.
8. **Sacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L.** Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr. Opin Rheumatol.* 2002; 14 (1): 29—35.
9. **Ferri C.** Cryoglobulins. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (1): 4—13.
10. **Pawlotsky J.** et al. Immunological disorders in C-virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology.* 1994; 19: 841—8.
11. **Goveric P.D., Kassab H.J., Levo Y.** et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Review. *Am. J. Med.* 1980; 69: 287—307.
12. **Meltzer M., Franklin E.C., Elias K., McCluskey R.T., Cooper N.** Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am. J. Med.* 1966; 40: 837—56.
13. **Стерлинг В.**, ред. Секреты ревматологии. СПб; 2001.
14. **Лепков С.В.** и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфо-пролиферативные заболевания. Современная онкология. 2006; 2: 57—62.
15. **Von Boehmer H.** Positive selection of lymphocytes. *Cell.* 1994; 76: 21—8.
16. **Wong V.S.** et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection. *J. Immunol.* 1996; 104: 25—31.
17. **Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В.** Криоглобулинемия и вирус гепатита С. Журнал инфектологии. 2011; 3 (2): 15.
18. **Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.** Множественная миелома. СПб.: Издательство «Диалект»; 2004.
19. **Вотякова О.Н., Демина Е.А.** Множественная миелома. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина; 2001.
20. **Константинова Н.А.** Криоглобулины и патология. М.: Медицина; 1999.
21. **Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М.** Синдром криоглобулинемии при гепатите С. Вестник КазНМУ. 2012; 2: 188.
22. **Воробьев А.И.** и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литтера; 2009.
23. **Трикоменас Н.Н.** Клинико-лабораторные особенности течения системной красной волчанки у больных с криоглобулинемией: Дис., Оренбург; 2010.
24. **Pascual M.** et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 569—70.
25. **Donada C.** Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinemia. *J. Viral Hepat.* 1998; 5 (3): 179—85.
26. **Levo Y.** et al. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296 (26): 1501—4.
27. **Shim M.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Hepatit. B Annu.* 2006; 3 (1): 128—54.
28. **Scott G.** et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J. Infect.* 2006; 52 (4): 294—9.
29. **Огурцов П.П., Мазурчик Н.В.** Депрессия при интерферонотерапии гепатита С: патогенез, диагностика и лечение. Клиническая фармакология и терапия. 2006; 15 (1): 65—8.
30. **Соринсон С.Н.** Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, ни-А-Е в клинической практике. СПб: Теза; 1997.
31. **DeGo S.F., Benhamon J.P.** Histoire naturelle et traitement des hepatitis virales chroniques: Une vue d'ensemble. *Eurobiologiste.* 1995; 29 (216): 63—5.
32. **Горбарев И.П., Яшина Т.Л.** и др. Отдаленные исходы острых вирусных гепатитов В, С и D. В кн.: Материалы конференции 20—22 июня 1995 г. «Гепатит В, С и D — проблемы изучения, диагностики, лечения, профилактики». М.; 1995: 39.
33. **Tanno H.** et al. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B infection. *Int. Assoc. Study Liver.* Brighton; 1992: 177.
34. **Львов Д.К.** Вирусные гепатиты от А до G и далее. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1997; 1: 70—7.
35. **Якобсон И.М.** Внепеченочные проявления хронического гепатита С. Клин. гастроэнтерол. и гепатол. 2011; 4 (1): 55—68.
36. **Неустроева Ю.А.** и др. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории. Клин. лаб. диагностика. 2007; 1: 37—41.
37. **George J., Levy Y., Kallenberg C.G.M.** et al. Infections and Wegener's granulomatosis — a cause and effect relationship? *Quart. J. Med.* 1997; 90: 367—73.
38. **Ghijssels E., Lerut E., Vanrenterghem Y.** et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy-resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (5): 34—8.
39. **Vacca A., Dammacco F.** Deflazacort versus prednisone in treatment of EMC: a controlled clinical study. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1992; 99: 306—13.
40. **Galli M., Lavernizzi F., Monteverde A.** et al. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *Vasculitis.* New York: Oxford University Press; 2002: 500—3.
41. **Захарова Е.В.** ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2005; 7 (1): 6—25.
42. **Mazzaro C., Franzin F., Tukissi P.** et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to a-interferon therapy. *Cancer.* 1996; 77: 2604—13.



43. **Tavoni A., Mosca M., Ferri C.** et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheum.* 1995; 13(13): 191—5.
44. **Насонов Е.Л.** Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Русский мед. журн.* 2007; 15 (26): 1—5.
45. **Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D.** Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann. Hepatol.* 2002; 1 (4): 192—5.
46. **Hollinger F.B.** et al. Viral hepatitis, biological and clinical features, specific diagnosis and prophylaxis. New York: Raven Press; 1991: 139—73.
47. **Aref Al-Kali** et al. Critical appraisal of the role of rituximab in the treatment of patients with previously untreated or treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Blood Med.* 2010; 1: 115—22.
48. **Огурцов П.П., Мазурчик Н.В.** Гепатология. В кн.: Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологии / Под ред. акад. РАМН В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 579—646.
49. **Огурцов П.П., Мазурчик Н.В.** Современные подходы к лечению вирусных циррозов печени перед трансплантацией печени. *Гепатологический форум.* 2007; 1: 12—9.
50. **Стуклов Н.И., Огурцов П.П., Шахновская Н.П., Чистякова А.В.** Методы коррекции нейтропении на фоне лечения хронического гепатита С препаратами интерферона- $\alpha$ . В кн.: Материалы конференции 28 ноября 2012 г. «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». М.; 2012: 168.
22. **Vorob'ev A.I.** et al. Rational pharmacotherapy of blood disorders. Moscow: Littera. 2009 (in Russian).
23. **Trikomenas N.N.** Clinic, laboratory features of systemic lupus erythematosus in patients with cryoglobulinemia: Dr. med. sci. diss. Orenburg; 2010 (in Russian).
24. **Pascual M.** et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 569—70.
25. **Donada C.** Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinemia. *J. Viral Hepat.* 1998; 5 (3): 179—85.
26. **Levo Y.** et al. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296 (26): 1501—4.
27. **Shim M.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Hepatit. B Annu.* 2006; 3 (1): 128—54.
28. **Scotto G.** et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J. Infect.* 2006; 52 (4): 294—9.
29. **Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V.** Depression in intrferonotherapy of hepatitis C: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2006; 15 (1): 65—8 (in Russian).
30. **Sorinson S.N.** Viral hepatitis A, B, C, D, E, non-A-E in clinical practice. St-Petersburg: Teza; 1997 (in Russian).
31. **DeGo S.F., Benhamon J.P.** Histoire naturelle et traitement des hepatitis virales chroniques: Une vue d'ensemble. *Eurobiologiste.* 1995; 29 (216): 63—5.
32. **Gorbarets I.P., Yashina T.L.** et al. Long-term outcomes of acute viral hepatitis B, C and D. In: Proceedings of the conference 20—22 June 1995. "Hepatitis B, C and D — Problems of study, diagnostics, treatment and prophylaxes". Moscow; 1995: 39 (in Russian).
33. **Tanno H.** et al. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B infection. *Int. Assoc. Study Liver.* Brighton; 1992: 177.
34. **L'vov D.K.** Viral hepatitis from A to G etc. *Zhurnal mikrobiologii.* Moscow; 1997; 1: 70—7 (in Russian).
35. **Yakobson I.M.** Внепеченочные проявления хронического гепатита C. *Klin. gastroenterol. i hepatol.* 2011; 4 (1): 55—68 (in Russian).
36. **Neustroeva Yu.A.** et al. Optimization of semiquantitative method of cryoglobulines detection in a lab. *Klin. lab. diagnostika.* 2007; 1: 37—41 (in Russian).
37. **George J., Levy Y., Kallenberg C.G.M.** et al. Infections and Wegener's granulomatosis — a cause and effect relationship? *Quart. J. Med.* 1997; 90: 367—73.
38. **Ghijssels E., Lerut E., Vanrenterghem Y.** et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy-resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (5): 34—8.
39. **Vacca A., Dammacco F.** Deflazacort versus prednisone in treatment of EMC: a controlled clinical study. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1992; 99: 306—13.
40. **Galli M., Lavernizzi F., Monteverde A.** et al. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *Vasculitis.* New York: Oxford University Press; 2002: 500—3.
41. **Zakharova E.V.** ANCA-associated and cryoglobulinemic vasculites: diagnosis and treatment. Literature review. *Nefrologiya i dializ.* 2005; 7 (1): 6—25 (in Russian).
42. **Mazzaro C., Franzin F., Tukissi P.** et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to a-interferon therapy. *Cancer.* 1996; 77: 2604—13.
43. **Tavoni A., Mosca M., Ferri C.** et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheum.* 2013: 2191—5.
44. **Nasonov E.L.** Rituximab perspective in autoimmune disorders. *RMZh.* 2007; 15 (26): 1—5 (in Russian).
45. **Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D.** Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann. Hepatol.* 2002; 1 (4): 192—5.
46. **Hollinger F.B.** et al. Viral hepatitis, biological and clinical features, specific diagnosis and prophylaxis. New York: Raven Press; 1991: 139—73.
47. **Aref Al-Kali.** et al. Critical appraisal of the role of rituximab in the treatment of patients with previously untreated or treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Blood Med.* 2010; 1: 115—22.
48. **Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V.** Hepatology. In: Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V. Internal diseases with evidence-based medicine and clinical pharmacology / Ed. by Moiseev V.S. Moscow: GEOTAR-Mediya; 2008: 579—646 (in Russian).
49. **Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V.** Modern approaches to the treatment of viral cirrhosis before liver transplantation. *Gepatologicheskii forum.* 2007; 1: 12—9 (in Russian).
50. **Stuklov N.I., Ogurtsov P.P., Shakhnovskaya N.P., Chistyakova A.V.** Methods of correction of neutropenia while treatment of chronic viral hepatitis C with interferon- $\alpha$  drugs. In: Proceedings of the conference of 28 November 2012. "Actual problems of gastroenterology". Moscow; 2012: 168 (in Russian).

Поступила 31.07.13



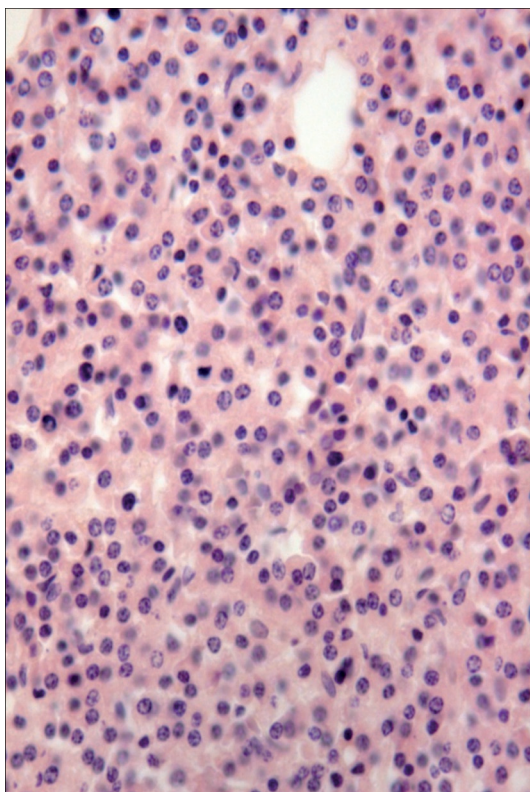


Рис. 1. Микропрепарат. Костный мозг больного А. Наиболее измененный макроскопически поясничный позвонок. Сплошной рост плазматических клеток, умеренно полиморфных, встречаются двуядерные. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ .

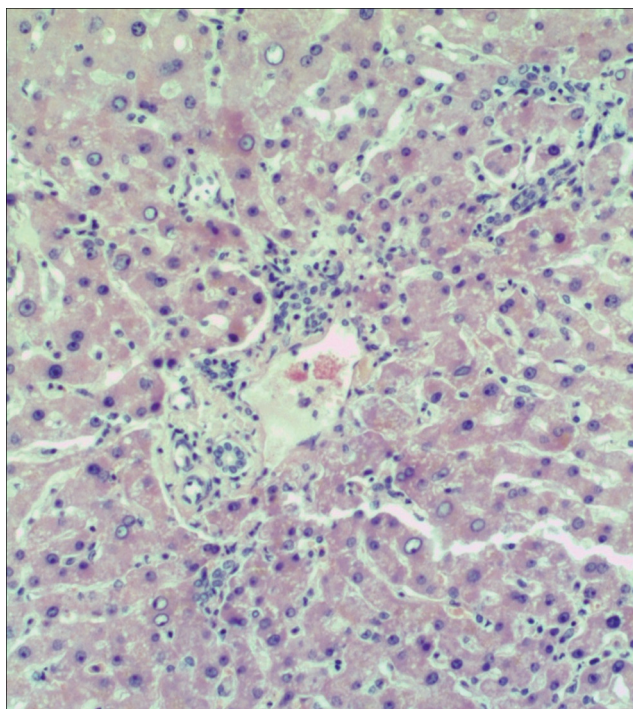
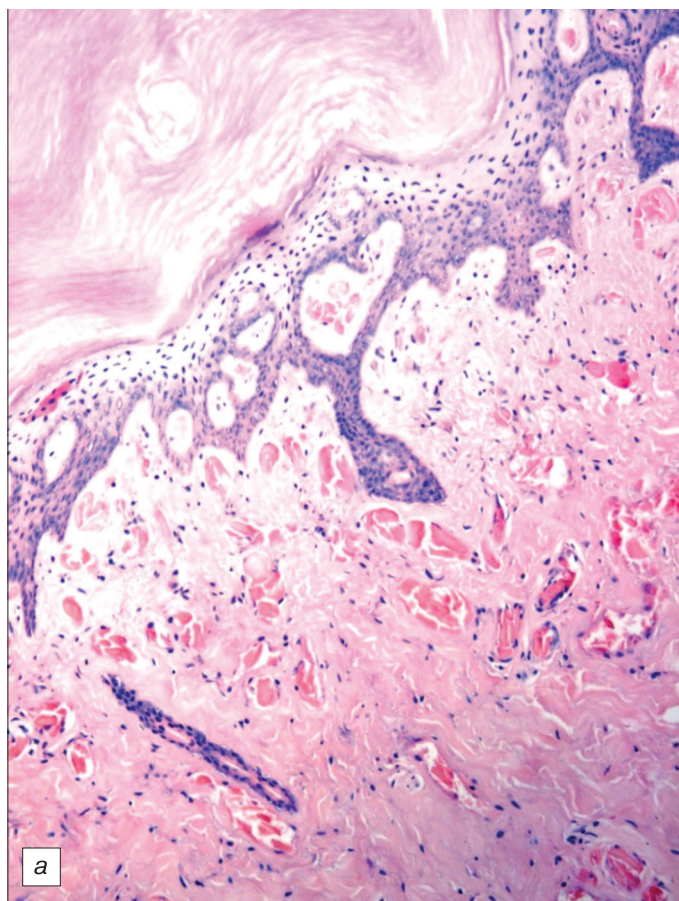
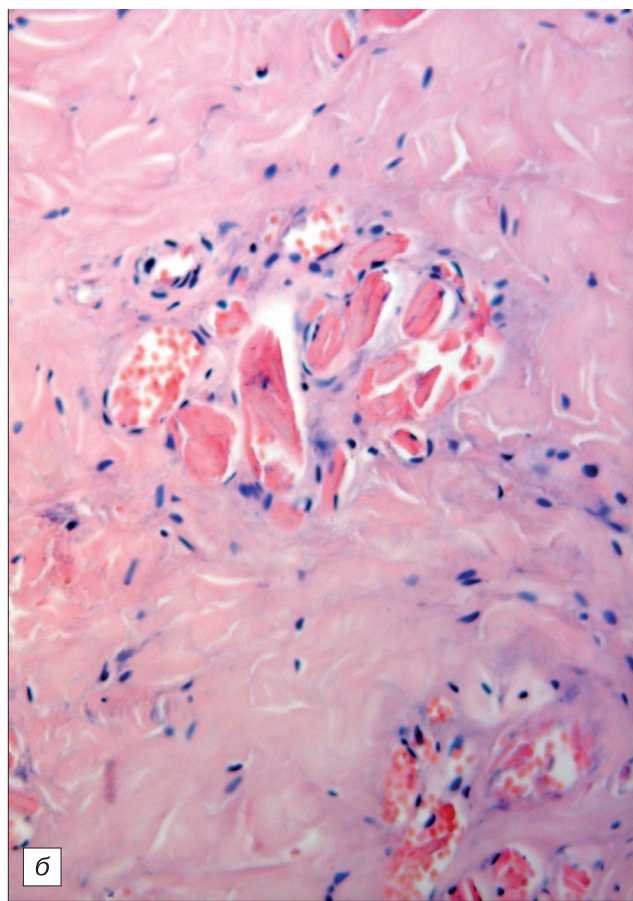


Рис. 2. Микропрепарат. Печень того же больного. Портальный тракт умеренно расширен, фиброзирован, с пролиферацией желчных протоков; ступенчатый некроз захватывает менее 50% периметра, слабо выраженная лимфоидная инфильтрация стромы, очаговая углеводная дистрофия гепатоцитов. Индекс по Кноделю:  $0+1+1=3$ , минимальная активность хронического гепатита. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



а



б

Рис. 3. Микропрепарат. Кожа стопы того же больного. В дерме расширение венул, в просветах эозинофильные кристаллы и аморфные массы в большом количестве. Дистрофические изменения, некробиоз эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$  (а);  $\times 100$  (б).



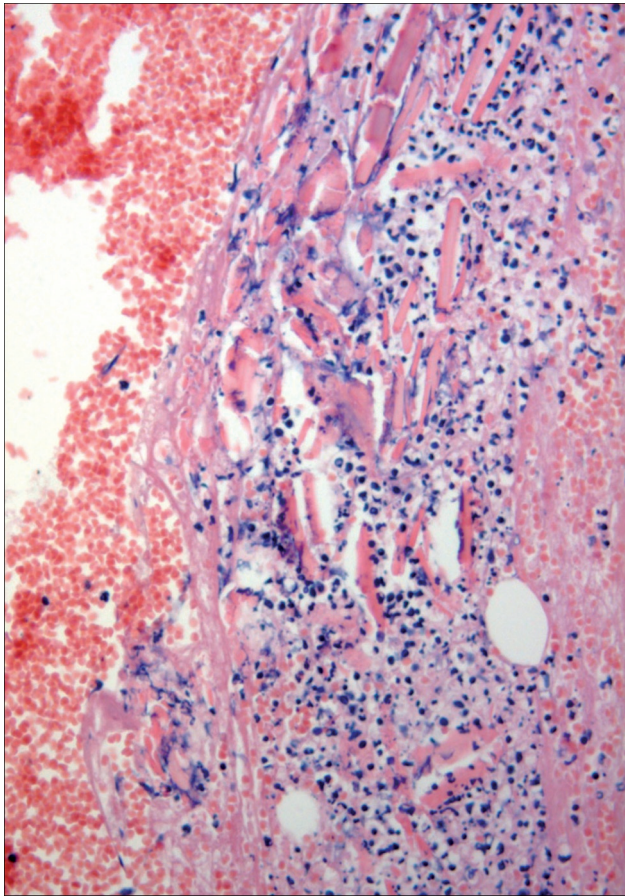


Рис. 4. Микропрепарат. Тромб в вене голени того же больного. Пристеночный тромб с большим количеством эозинофильных кристаллов. Окраска гематоксилином и эозином. ×100.

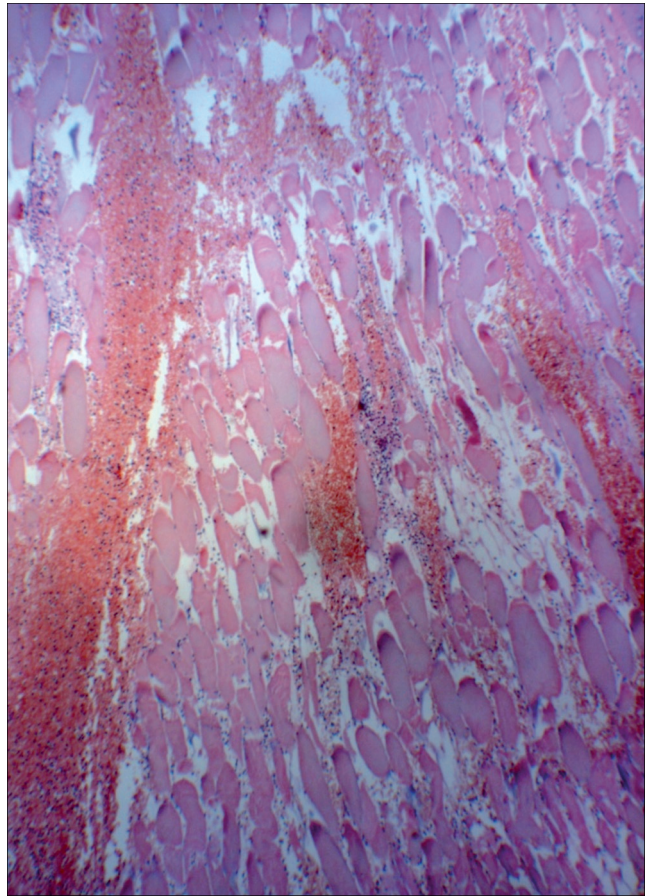


Рис. 5. Микропрепарат. Мышцы голени того же больного. Кровоизлияния в строму, лимфолейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.



Рис. 6. Левая нижняя конечность больного А.



Рис. 7. Левая стопа того же больного.



Рис. 8. Правая стопа того же больного.